Papillomavirus et cancer du col de l’utérus

Plan

HPV - GENERALITES

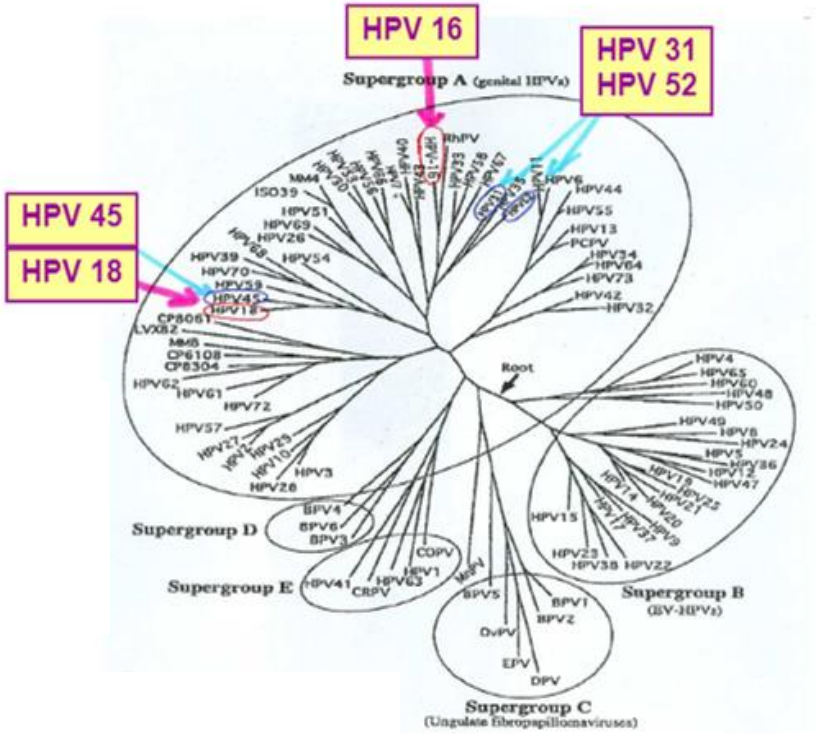
RAPPELS SUR LE CANCER DU COL UTERIN

PREVENTION CONTRE HPV

DIAGNOSTIC DE HPV ET CCU

Les papillomavirus

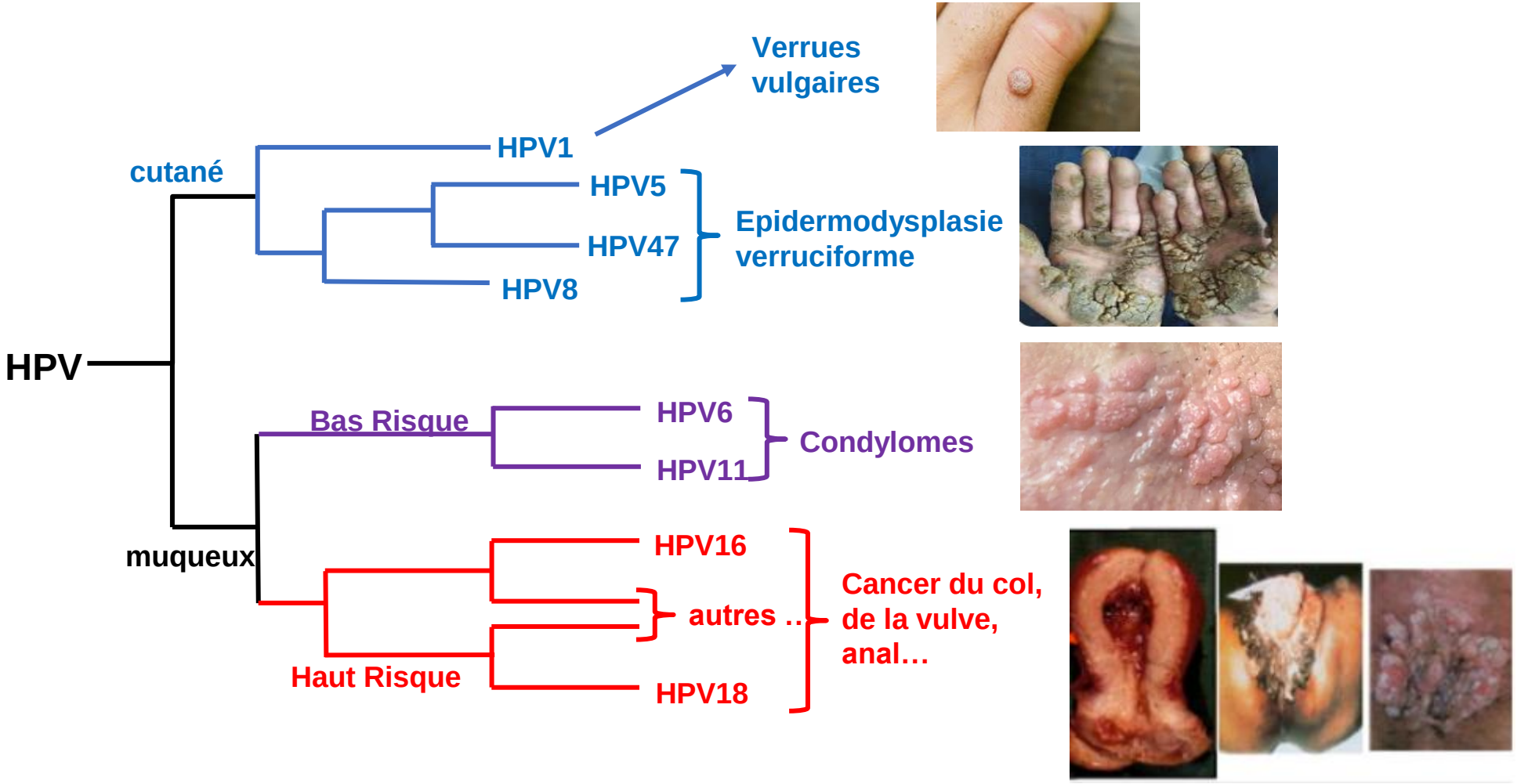
- Les papillomavirus humains sont des virus à ADN de petite taille, <u>très résistants</u>, qui infectent les épithéliums cutanés et les muqueuses
- Il existe plus de 440 génotypes dont environ 120 humains



S Alain, 2006

Nelson, C. W., & Mirabello, L. (2023). Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. In Tumour Virus Research (Vol. 15). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200258

Les papillomavirus humains



D'après https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958908000957

Cancers liés aux HPV

HPV cause ~4.5% de tous les cancers humains

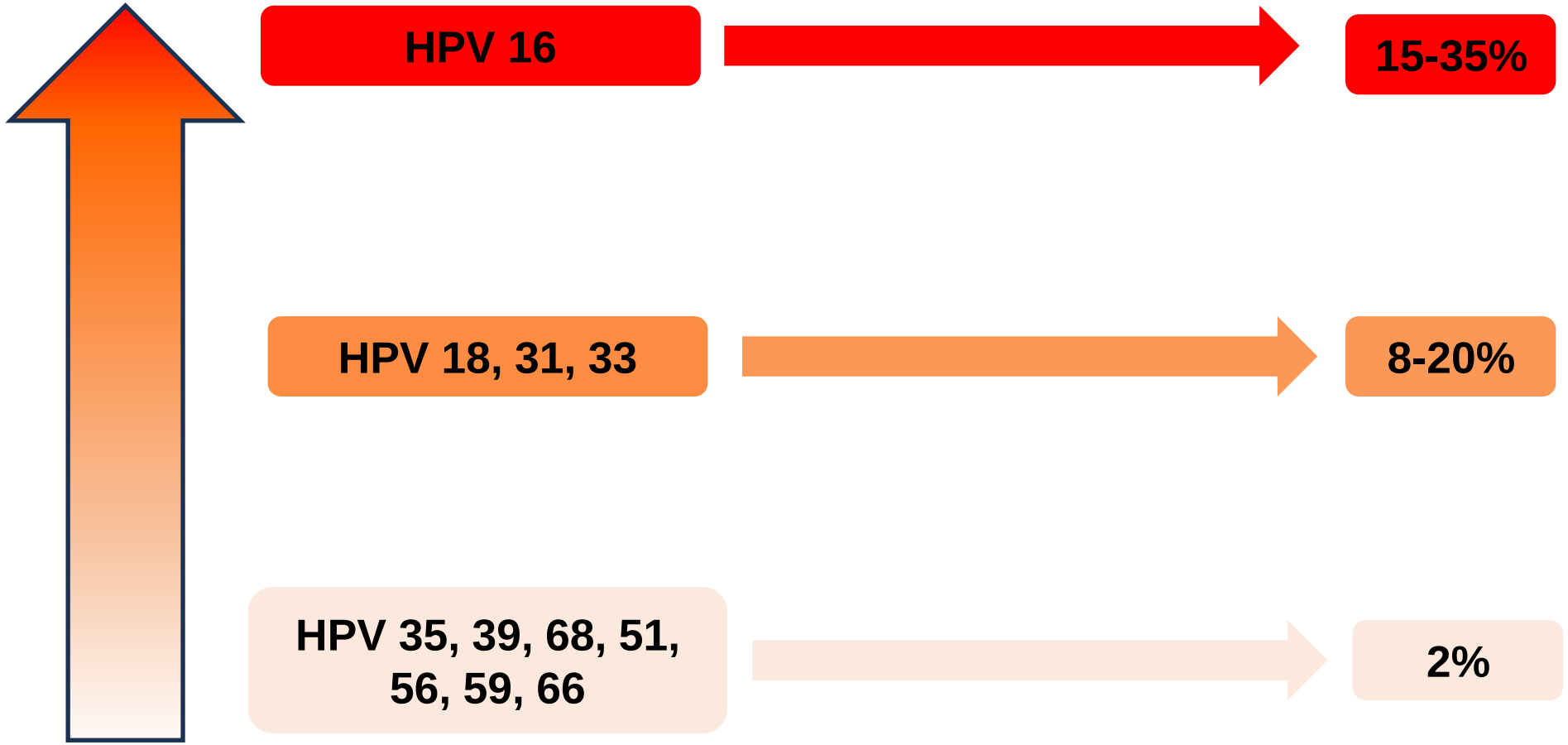
- ✓ **près de 100% de CCU**
- ✓ **>90% de cancers anaux**
- ✓ **50% de cancers péniens**
- ✓ **25% de cancers vulvaires**
- ✓ **78% de cancers du vagin**
- ✓ **30% de cancers de l'oropharynx**

Les HPV à tropisme muqueux

Génotype	Preuves suffisantes	Preuves limitées	Commentaire
HPV 16	Cancers : col de l'utérus, vulve, vagin, pénis, anus, cavité orale, oropharynx et amygdales	x	Association positive avec le cancer du larynx
HPV 18	Cancer du col de l'utérus	x	Association positive avec le cancer de la vulve, du pénis, de l'anus, de la cavité orale et du larynx
HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cancer du col de l'utérus	x	Association positive HPV 33 et cancer de la vulve et de l'anus
HPV 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73,82	X	Cancer du col de l'utérus	

D'après CIRC Monographie 100 B, https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/infection-a-papillomavirus-humains-hpv/

Génotype HPV et risque de lésions cervicales CIN2+, CIN3+

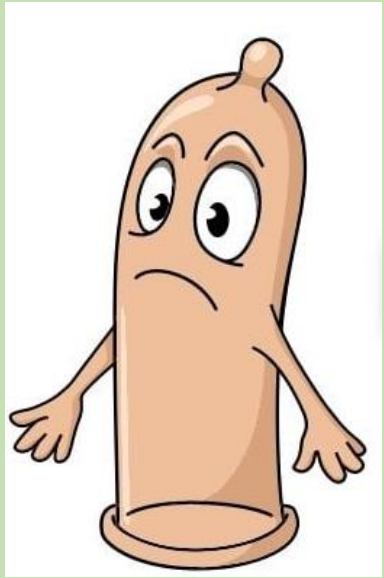


D'après Chua, B et al. (2023). Cost-Effectiveness Analysis of HPV Extended versus Partial Genotyping for Cervical Cancer Screening in Singapore. Cancers, 15(6). https://doi.org/10.3390/cancers15061812

Transmission

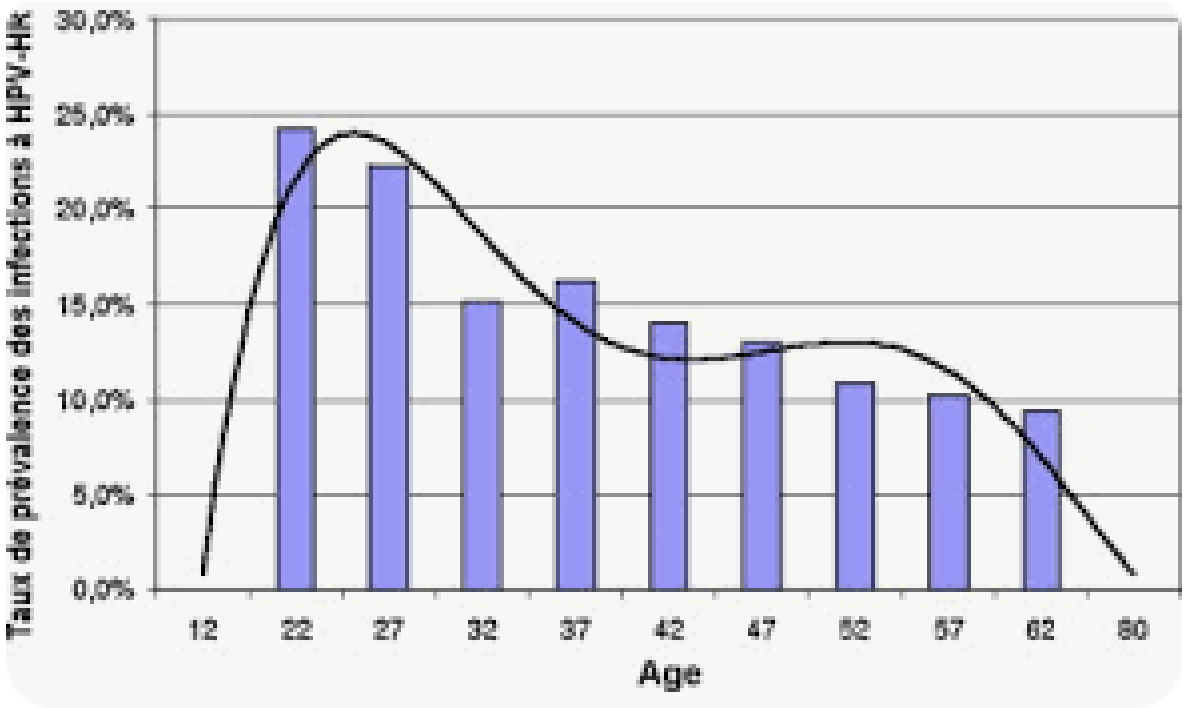
- ✓ **Très contagieux**
- ✓ **Voies de transmission multiples :**
  - **contact direct cutanéo-muqueux ou cutanéo-cutané**
  - **contact indirect : piscines, douches, objets**
  - **transmission verticale en période périnatale**
  - **auto-inoculation - ex. grattage des verrues**
  - **voie sexuelle +++**

Attention ! Le préservatif ne protège pas complètement



Epidémiologie

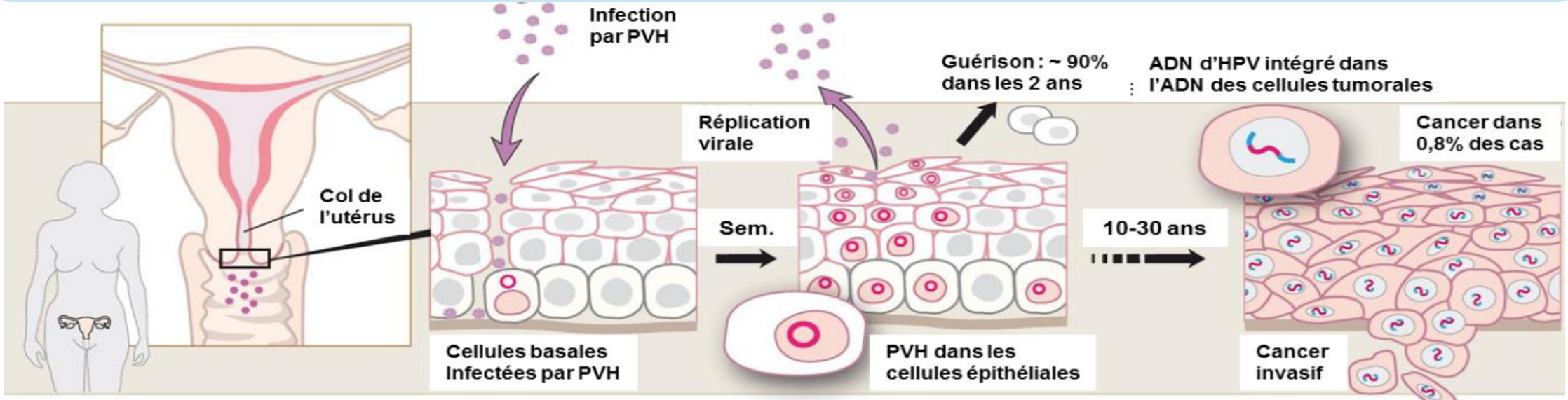
- ✓ L'infection à HPV est l'IST la plus fréquente dans le monde
- ✓ ~80 % de personnes sexuellement actives seront infectées au cours de leur vie
- ✓ Risque augmente après l'âge du premier rapport sexuel
- ✓ Majorité asymptomatique, rapidement indétectable dans les tissus
- ✓ ~ 90 % des infections ne sont plus détectables après 2 ans



Detournay, B et al. Estimation de l'incidence des infections à papillomavirus en France, Gynécologie Obstétrique & Fertilité,2009

Le cancer du col de l'utérus (CCU)

- **Cancer viro-induit - premier cancer reconnu par l'OMS attribuable à ~ 100% à une infection HPV**
- **<u>INFECTION PERSISTANTE par un génotype HPV à haut-risque</u> est une des conditions nécessaires au développement du cancer du col**



D'après The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Sun. 8 Sep 2019. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/summary/>

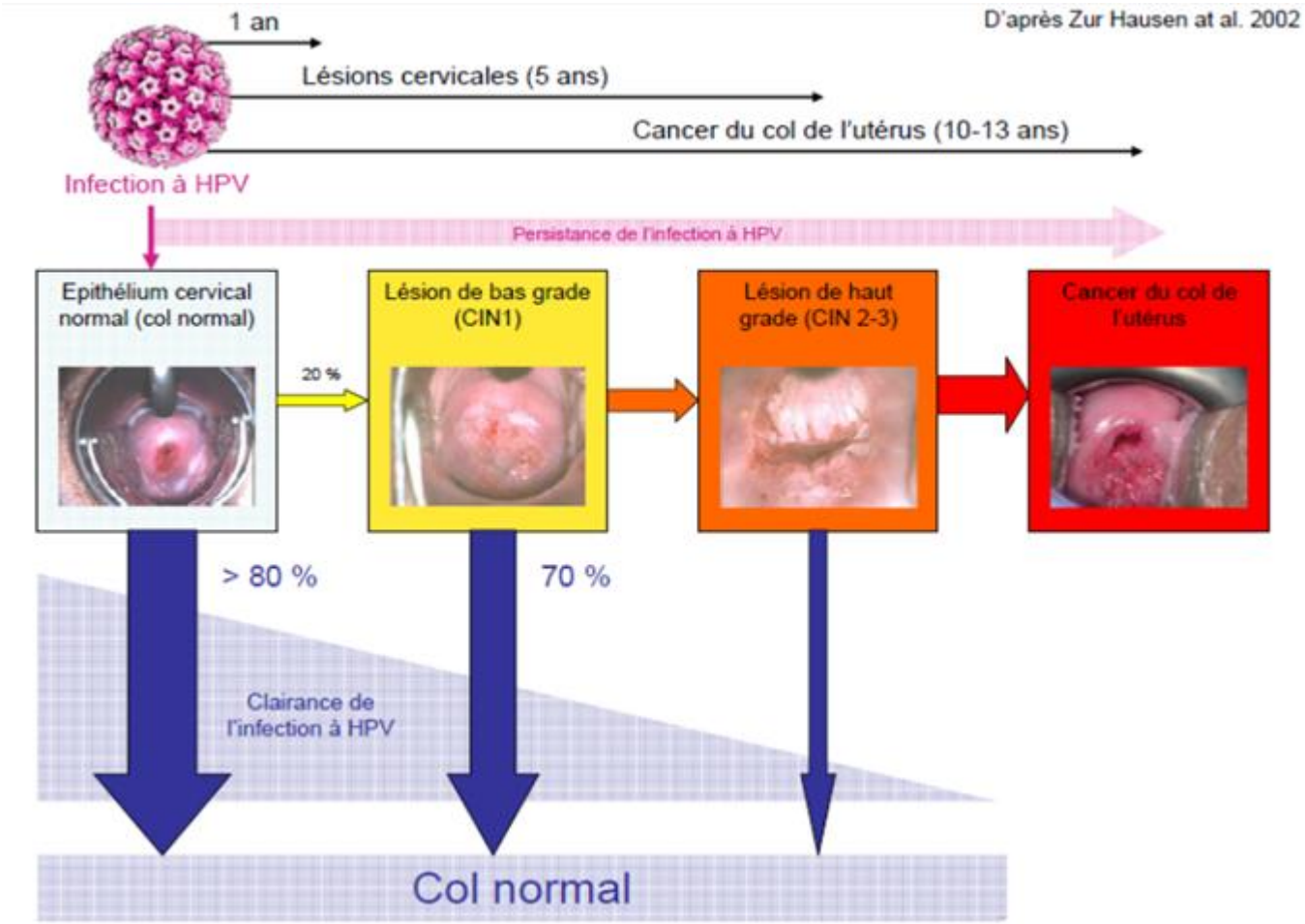
SHARE

CCU – facteurs de risque

- **Facteurs liés :**
  - **Au HPV : génotype, charge virale, intégration**
  - **A l'hôte : immunité (VIH…), type HLA**
  - **A l'environnement :**
    - **tabac**
    - **utilisation à long terme de contraceptifs oraux**
    - **multiparité**

Histoire naturelle de CCU

- Evolution lente (10-15 ans) et l'existence de lésions précancéreuses curables
- 4 grandes étapes :
  - infection initiale (latente ou productive),
  - infection persistante,
  - infection transformante ou précancer
  - et tardivement, invasion.
- Stades facultatifs ou spontanément régressifs (30 à 60 % des cas selon le grade).



Prévention CCU - vaccination

- La **vaccination contre HPV** est un moyen complémentaire au dépistage pour **éradiquer le cancer du col**
- Les vaccins contre les HPV sont **des vaccins préventifs** : ils n'ont pas d'efficacité sur une infection en cours
- La réponse immunitaire est meilleure lorsque le vaccin est administré **avant 15 ans et avant exposition aux HPV**
- Le HCSP recommande que toute nouvelle vaccination soit initiée avec le vaccin **Gardasil® 9** pour les personnes non antérieurement vaccinées

Génotype	Preuves suffisantes
HPV 16	Cancers : col de l'utérus, vulve, vagin, pénis, anus, cavité orale, oropharynx et amygdales
HPV 18	Cancer du col de l'utérus
HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cancer du col de l'utérus
HPV 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73,82	X
HPV 6, 11	Condylomes

Schéma vaccinal Gardasil 9

♀ ♂	Immunocompétents	11-14 ans	2 injections à 6 mois d'intervalle
		15-19 ans	Rattrapage : 3 injections (0, 2 et 6 mois)
♂		14-26 ans	HSH : 3 injections (0, 2 et 6 mois)
♀ ♂	Immunodéprimés	9-19 ans	VIH- : 3 injections (0, 2 et 6 mois)
		11-19 ans	VIH+ : 3 injections (0, 2 et 6 mois)

HCSP, 2017, Avis relatif à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains

Vaccination et prévalence HPV

Impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur la prévalence du HPV génital en **Australie** d'après Patel et al., 2018

Génotype du HPV	2005-2007	2010-2012		
	Prévalence générale	Prévalence générale	Prévalence (vaccinée)	Prévalence (non vaccinée)
HPV-6	5,5 %	0,9 %	0,2 %	2,7 %
HPV-11	1,5 %	0,4 %	0,0 %	1,3 %
HPV-16	21,3 %	4,2 %	1,5 %	12,1 %
HPV-18	8,4 %	1,9 %	0,6 %	7,4 %
HPV-31	5,0 %	4,0 %	2,7 %	8,1 %
HPV-33	4,0 %	1,5 %	1,4 %	2,0 %
HPV-45	1,0 %	2,6 %	1,7 %	6,0 %
HPV-52	7,4 %	8,2 %	6,9 %	9,4 %
HPV-58	5,5 %	3,4 %	3,9 %	2,7 %
HPV-6/-11	6,9 %	1,3 %	0,2 %	4,0 %
HPV-16/-18	26,2 %	5,4 %	2,1 %	16,1 %
HPV-31/-33/-45	9,4 %	7,8 %	5,6 %	14,8 %
4vHPV génotypes	28,7 %	6,5 %	2,3 %	18,8 %
Génotypes de haut risque	47,0 %	34,9 %	34,4 %	44,3 %
Tous les génotypes de HPV	59,9 %	48,8 %	49,4 %	55,7 %

Haute Autorité de la santé : Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons - Décembre 2019.

Vaccination et incidence des anomalies cervicales

Réduction des lésions précancéreuses du col de l'utérus :

(Méta-analyse Drolet et al. 2019, 14 pays)

- **de 51 %** chez les filles âgées de 15 à 19 ans
- **de 31 %** chez les femmes âgées de 20 à 24 ans

- Réduction de **83% de verrues génitales**

L'impact de la vaccination sur l'incidence et la mortalité des cancers du col de l'utérus et ano-génitaux HPV-induits ne peut être évalué du fait du recul insuffisant disponible à ce jour

Haute Autorité de la santé : Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons - Décembre 2019.

Le CCU en France : quelques chiffres

(Réseau Francim des registres des cancers, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers)

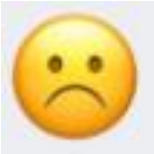
Santé publique France

Incidence	Mortalité	Survie	Prévalence (ensemble des cas)	Prévention : vaccination et dépistage
3 159 nouveaux cas par an	1 117 décès par an	63 % à 5 ans	11 000 cas diagnostiqués lors des 5 dernières années et toujours vivants	33 % des jeunes filles de 16 ans vaccinées par le vaccin anti-HPV France entière, 2020 58,8 % des femmes de 25-65 ans dépistées en 3 ans
France métropolitaine, 2023	France métropolitaine, 2018	Zone registres métropolitaine, personnes diagnostiquées, 2010-2015	France métropolitaine, 2017	France entière, 2018-2020

Méthodes de diagnostic de CCU

	♀ 25 – 30 ans	♀ 30 – 65 ans
Dépistage primaire recommandé	**Examen cytologique (frottis cervical)**	**Test HPV**
Technique	Analyse morphologique des cellules du col de l'utérus	Test moléculaire

L’examen cytologique



- **Sensibilité de seulement 51-53 % pour la détection des lésions pré-cancéreuses**
- Implique une **fréquence** relativement **élevée** du dépistage (tous les 3 ans)
- Prélèvement par un professionnel de santé avec mise en place d’un **spéculum**
- Interprétation subjective et variable selon les observateurs

- **Bonne spécificité** pour la détection des cellules précancéreuses comprise entre 96 et 98%
- Diminue le risque de sur-diagnostic, d’examens et de traitements inutiles dans la population de <30 ans

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese_et_recommandations_hpv.pdf

Interprétation d'un frottis (Bethesda)

QUALITE DU PRELEVEMENT :

- ❑ Satisfaisant pour l'évaluation
- ❑ **Non satisfaisant pour l'évaluation** :

→ **Toute situation où plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables** parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts

→ **L'absence de cellules de type endocervical doit être signalée** dans le compte rendu, mais ne ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité.

Le clinicien reste le seul juge de la nécessité de répéter le frottis.

→ Tout prélèvement comportant des cellules anormales est par définition satisfaisant pour l'évaluation.

ANAES, Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002

Bethesda - un peu de nomenclature…

Cytologie (frottis)		Histologie (biopsie)	
Lésions malpighiennes			
ASC-US	Atypies des cellules épidermoïdes de signification indéterminée	Dans 5 – 10% des cas – CIN2, CIN3, exceptionnellement un cancer invasif	
ASC-H	Atypies des cellules épidermoïdes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade	Dans 40% des cas CIN2, CIN3, exceptionnellement un cancer invasif	
LSIL	Lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade	**Infection HPV**	
		CIN1	Cervical intra-epithelial neoplasia de grade 1
HSIL	Lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade	**CIN2**	Cervical intra-epithelial neoplasia de grade 2
		CIN3	Cervical intra-epithelial neoplasia de grade 3
		CIS	Cancer in situ
	Carcinome épidermoïde ou malpighien	Cancer invasif du col	

Bethesda - un peu de nomenclature…

Cytologie (frottis)	
Lésions glandulaires	
AGC	Atypies des cellules glandulaires
AIS	Adénocarcinome endocervical in situ
	Adénocarcinome invasif

Le test HPV

- **Plus sensible** que cytologie pour la détection **CIN 2+ et CIN 3+ mais moins spécifique**
- **Plus efficace** ↘ incidence CIN 3+ et cancers invasifs que cytologie (non démontré < 30 ans)
- Meilleure protection contre **adénocarcinome** que cytologie
- **La durée de protection** contre CIN 3+ et cancer invasif est **plus longue** ⇨ **intervalles** entre les dépistages allongés
- Un dépistage primaire du CCU par test **HPV tous les 5 ans est plus coût-efficace** qu'un dépistage par examen cytologique tous les 3 ans

Le test HPV

- Test HPV sur **auto-prélèvements** vaginaux sont **aussi sensibles et légèrement moins spécifiques** pour la détection des lésions pré-cancéreuses que le frottis réalisé par le clinicien
- **Auto-prélèvement** - ⬀ acceptabilité du prélèvement facilitant le dépistage des femmes qui ne participent pas ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé.

- **La spécificité du test HPV pour détecter les lésions précancéreuses est moindre**

  ⇨ **algorithmes de <u>triage réflexe</u> en ces de test HPV de dépistage positif**

PCR HPV – détection individuelle

- De nombreuses trousses existent (cf. lite CNR HPV)
- La plupart des trousses détectent HPV 16 et 18 individuellement + autres HPV-HR simultanément

- Dans notre laboratoire :
  - **Seegene Allplex HPV HR (Eurobio)**
  - Détection **individuelle de 14 HPV** à haut risque oncogène
  - Présence d'un **contrôle de cellularité** (= qualité du prélèvement)
  - Validé CNR + protocole VALGENT

Génotype	Preuves suffisantes
HPV 16	Cancers : col de l'utérus, vulve, vagin, pénis, anus, cavité orale, oropharynx et amygdales
HPV 18	Cancer du col de l'utérus
HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cancer du col de l'utérus
HPV 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73,82	X

Intérêt du dépistage individuel des génotypes

- Dépistage des **co-infections** (25% parmi les 10% de positifs)
- Distinction des **HPV persistants vs switch d'un génotype** à un autre dans le temps
  - La présence de 2 génotypes différents à un an d'intervalle équivaut à l'absence de persistance d'un HPV ⇨ retour à l'algorithme de dépistage primaire standard
  - Permet de rassurer la patiente
  - Evite un examen invasif (colposcopie) si génotype non persistant
- Suivi épidémiologique de la **vaccination**

Prélèvement

- **Frottis cervico-utérin en milieu de cytologie**
  - A privilégier car possibilité de réaliser une **cytologie réflexe** en cas de résultat positif

- **Auto-prélèvement vaginal**
  - Facilite le dépistage des femmes qui ne se font jamais/insuffisamment dépister
  - Améliore la couverture du dépistage

Feuille de demande

BIO-VAL
LABORATOIRE DE BIOLOGIE MÉDICALE

Feuille de demande d'examen
Dépistage du cancer du col de l'utérus

Ordonnance

Prescripteur :	**Dépistage organisé :**
NOM : Prénom : Adresse : CP/Ville : Tel : N° RPPS : N° AM/ FINESS :	*Collez ici l'étiquette du courrier d'invitation*

Patient(e) :

Nom : ..... Nom de jeune fille : ..... Prénom : ..... Date de naissance : ...../...../.....

Adresse : ..... CP : ..... Ville : .....
Téléphone : ...../...../...../...../..... Adresse email : .....@.....
N° de sécurité sociale :
.....

☐ **Test HPV-HR** ☐ **Cytologie** (examen transmis au laboratoire CerbaPath)

En dépistage primaire, il est recommandé d'effectuer un examen cytologique pour les femmes de moins de 30 ans et un test HPV-HR pour les femmes entre 30 et 65 ans (recommandations HAS 2019).

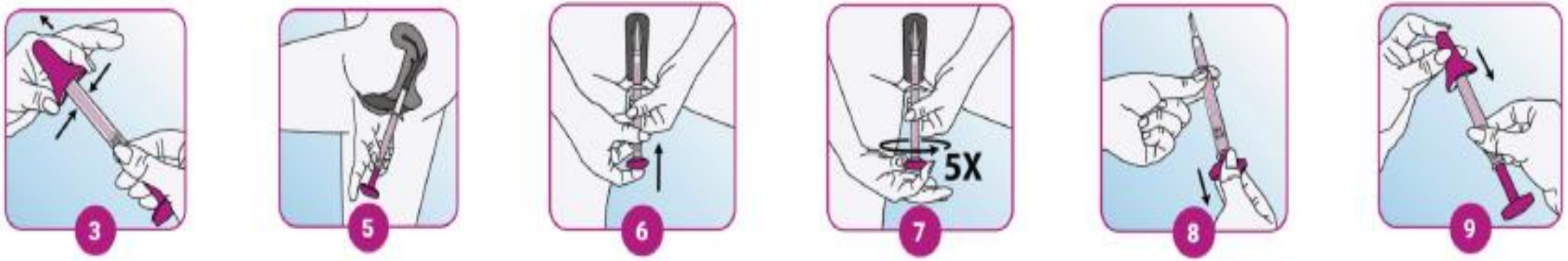
Date : **Signature**

.....✂.....

Feuille de demande

Renseignements cliniques
• **Date du dernier dépistage** (frottis ou recherche de virus HPV) : ...../...../..... • **Date des dernières règles :** ...../...../..... • **Vaccination HPV** □ Oui □ Non Nombre de doses : ..... • **Antécédent de recherche de virus HPV positive** □ Oui □ Non Si oui, date : ...../...../..... • **Antécédent de lésion cancéreuse ou pré-cancéreuse du col de l'utérus** □ Oui □ Non Si oui, date : ...../...../..... Précisions : ..... • **Contraception** □ Absence □ Hormonale □ DIU • **Autres** □ Grossesse SA ..... □ Ménopause □ THS..... □ Postpartum □ Hystérectomie totale/subtotale
Prélèvement
□ Prélèvement Cervico-Utérin □ Prélèvement Vaginal □ Auto-prélèvement Vaginal Préleveur : ..... Date de prélèvement : ...../...../.....

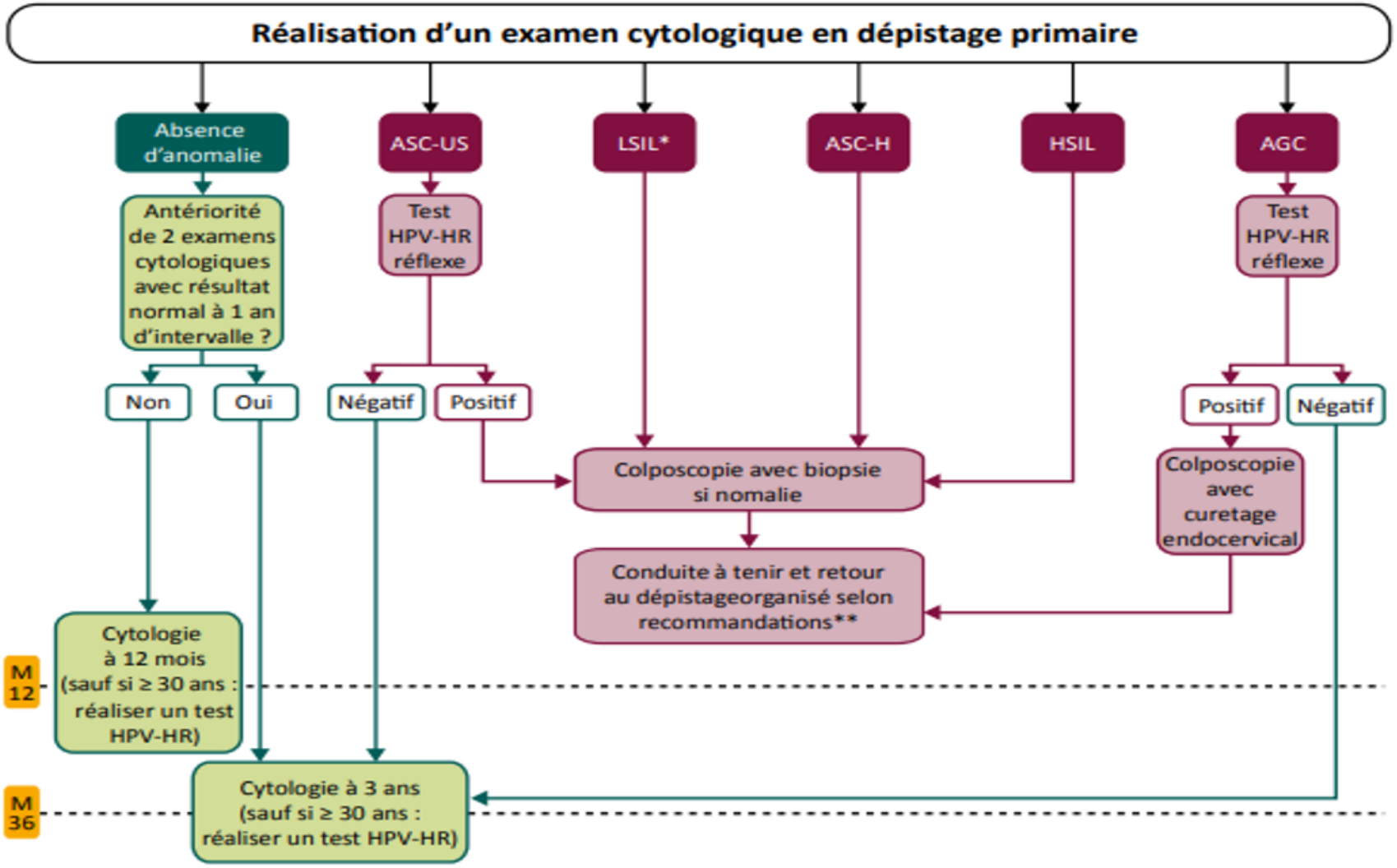
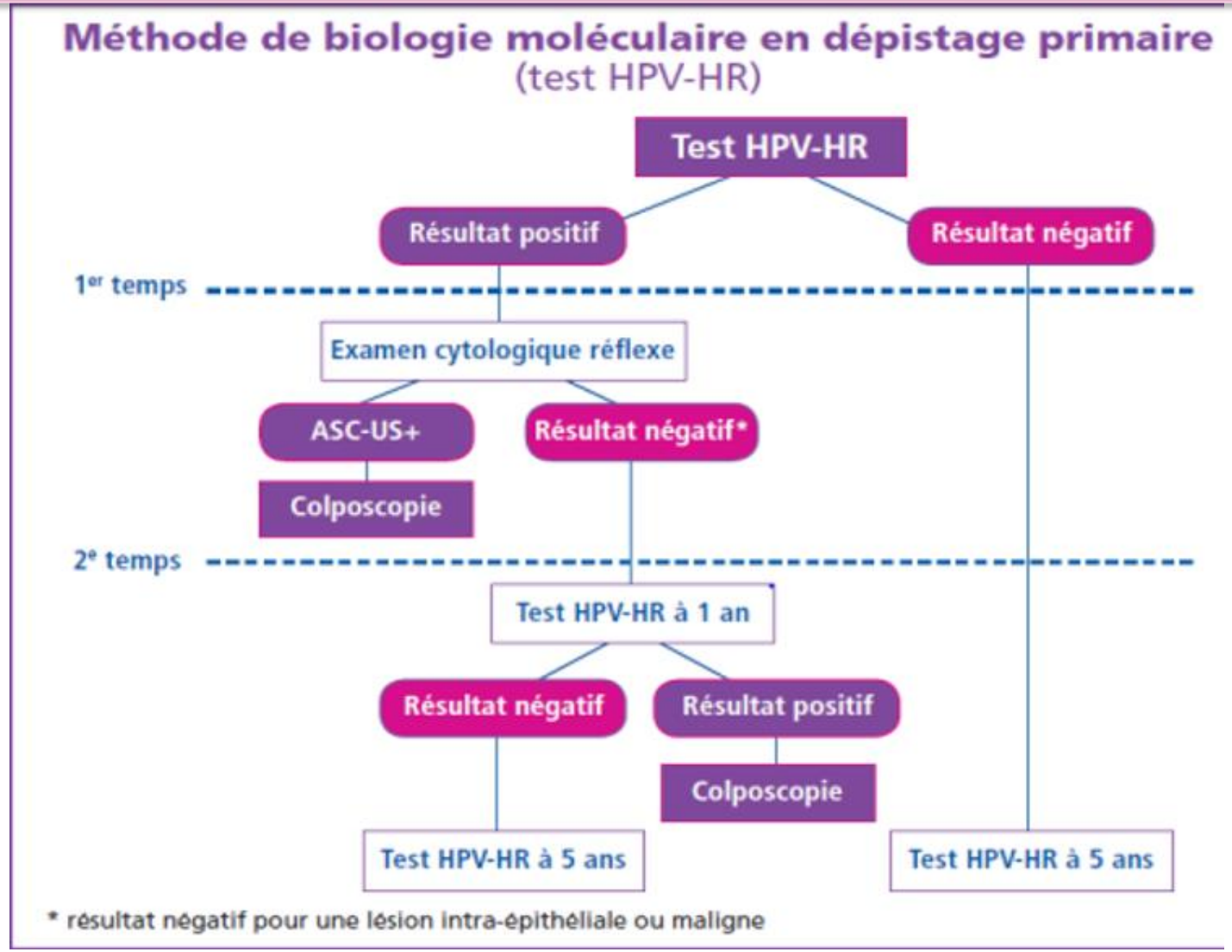
Feuille pour auto-prélèvement vaginal



BON A SAVOIR

En cas de recherche de virus HPV positive, un frottis cervico-utérin devra être réalisé par votre médecin/sage-femme ou au laboratoire à la recherche de cellules anormales.

Algorithme de dépistage - ♀ 25 -30 ans



Algorithme de dépistage - ♀ 30 – 65 ans